



TITLE:

A CD153+ CD4+ T follicular cell population with cell-senescence features plays a crucial role in lupus pathogenesis via osteopontin production(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Suhail, Tahir

CITATION:

Suhail, Tahir. A CD153+ CD4+ T follicular cell population with cell-senescence features plays a crucial role in lupus pathogenesis via osteopontin production. 京都大学, 2015, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2015-09-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19268>

RIGHT:

The Journal of Immunology websiteへのリンクを掲載すること

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	Suhail Tahir
論文題目	A CD153 ⁺ CD4 ⁺ T follicular cell population with cell-senescence features plays a crucial role in lupus pathogenesis via osteopontin production （細胞老化の特徴を有する CD153 ⁺ CD4 ⁺ 濾胞性 T 細胞はオステオポンチンを産生しループスの発症に関与する）		
（論文内容の要旨）			
<p>免疫老化は、獲得免疫系の機能低下と自己免疫疾患発症のリスクの増大に繋がることが知られている。正常のマウスでは、加齢に伴って PD-1 受容体を発現するユニークなメモリー細胞形質の CD4 陽性 T 細胞（老化関連 T 細胞、略して SA-T）が増加する。本研究では、まず正常老化マウスにおける SA-T 細胞の性状と機能について詳細な解析を行い、SA-T 細胞は自発性胚中心反応に伴って濾胞性 T 細胞 (TF) として B 細胞依存性に発生することを明らかにした。SA-T 細胞は、CD153⁺ と CD153⁻ の 2 つの集団からなり、CD153⁺ 細胞は T 細胞受容体の刺激により専ら大量のオステオポンチンを産生するが、CD153⁻ 細胞は無応答性であった。自発性胚中心反応はループスに代表される全身性自己免疫病の特徴であることから、次に代表的なループス発症マウスである BWF1 雌マウスにおいて解析を行った。その結果 BWF1 雌マウスでは、SA-T 細胞と基本的に同じ特徴を示す細胞が、活発な自発性胚中心反応に伴って非常に早期から胚中心に著明な増加を示すことが明らかとなった。老化マウスおよび BWF1 雌マウスにおける SA-T 細胞はいずれも、老化関連遺伝子（Ink4b, Cip1, miR181a）の高発現、ヘテロクロマチンの増大、アポトーシス抵抗性など典型的な細胞老化の特性を示した。SA-T 細胞は、生体内における CD4⁺ T 細胞の強い恒常性増殖反応に伴い発生することから、この細胞老化は複製老化に起因することが示唆された。さらに、CD153⁺ SA-T 細胞は、自己の胚中心 B 細胞に特異的に反応し大量のオステオポンチンを産生する自己反応性 T 細胞であることが示された。オステオポンチンは、B 細胞受容体の刺激によって誘導される胚中心 B 細胞の細胞死を抑制する。また、CD153⁺ SA-T 細胞を若い BWF1 雌マウスに移入すると自発的な胚中心反応が促進されること、抗オステオポンチン抗体の連続投与によって BWF1 雌マウスにおける自発性胚中心反応および抗核抗体産生が抑制されるとともにループス糸球体腎炎が改善することが示された。これらの結果は、ループス発症遺伝的素因下で SA-T 細胞が自発性胚中心反応とそれによる自己免疫病の発症に重要な役割を果たすことを示すものである。本研究は、個体の免疫老化の特性を規定する老化関連 T 細胞の発生と機能を明らかにするのみならず、特定の遺伝的背景下においてはその早期の増加が全身性自己免疫病の発症に深く関与することを示すものであり、ヒトの免疫老化やループス病の制御に向けて重要な手がかりを与えるものと期待される。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>加齢にともない免疫機能は、獲得免疫機能の低下、慢性炎症素因の増大、自己免疫疾患リスクの増大などの特徴的な変化を示し「免疫老化」と総称される。正常マウスでは、加齢にともない PD-1 を発現するユニークなメモリー細胞形質の CD4 陽性 T 細胞（老化関連 T 細胞、略して SA-T）が増加するが、本研究では、SA-T 細胞は自発性胚中心反応に伴って B 細胞依存性に発生する濾胞性 T 細胞 (TF) であり、特徴的な細胞老化の特性を示すことを明らかにした。さらに、活発な自発性胚中心反応によりループス病を自然発症する雌の BWF1 マウスにおいて、若齢時から SA-T 細胞と同等の性質を有する TF 細胞が著増することを示した。特に CD153⁺の SA-T 細胞集団は、自己の胚中心 B 細胞に特異的に反応してオステオポンチンに代表される炎症性サイトカインを産生する自己反応性 T 細胞であり、細胞移入実験および抗オステオポンチン抗体による治療実験によって、CD153⁺ SA-T細胞がループス病に伴う自発性胚中心反応と抗核抗体産生およびループス腎炎の発症に重要な役割を果たすことを明らかにした。これらの結果は、早期の CD4⁺T 細胞における細胞老化の亢進が全身性自己免疫疾患であるループス病の主要な発症要因の一つであることを強く示唆するものである。</p> <p>以上の研究は個体の免疫老化の特性を規定する老化関連 T 細胞の発生と機能の解明に貢献しヒトの免疫老化およびループス病の発症の制御に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 7 月 13 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			